

RU2086261

Publication Title:

ANTITUMOR AGENT

Abstract:

Abstract not available for RU2086261 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>



(19) **RU** (11) **2 086 261** (13) **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 45/05, 33/24, 9/20**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94025008/14, 08.07.1994

(46) Дата публикации: 10.08.1997

(56) Ссылки: Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, т.2, 1993, с. 523 - 524.

(71) Заявитель:

Химический факультет Московского
государственного университета
им.М.В.Ломоносова

(72) Изобретатель: Желиговская Н.Н.

(73) Патентообладатель:

Химический факультет Московского
государственного университета
им.М.В.Ломоносова

(54) **ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО**

(57) Реферат:

Изобретение относится к
противоопухолевым средствам для лечения
ряда онкологических заболеваний: лейкемии,
аденокарциномы, рака шейки матки,
меланомы, саркомы, карциномы Льюиса,
гепатомы и других заболеваний.
Противоопухолевое средство содержит в
качестве соединения пластины
цис-диамминдихлородигидроксоплатину //IV// в

количестве 10 - 25%, бикарбонат натрия в
количестве 25 - 55% и альгинат натрия в
количестве 40 - 60%. Противоопухолевое
средство, содержащее
цис-диамминдихлородигидроксоплатину //IV//
обладает активностью при пероральном
приеме, отсутствием нефротоксичности,
торможением роста метастазов, высокой
широтой терапевтического действия, широким
спектром терапевтического действия. 2 табл.

RU 2 086 261 C1

RU 2 086 261 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 086 261** (13) **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 45/05, 33/24, 9/20**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94025008/14, 08.07.1994

(46) Date of publication: 10.08.1997

(71) Applicant:
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo
gosudarstvennogo universiteta
im.M.V.Lomonosova

(72) Inventor: Zheligovskaja N.N.

(73) Proprietor:
Khimicheskij fakul'tet Moskovskogo
gosudarstvennogo universiteta
im.M.V.Lomonosova

(54) **ANTITUMOR AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology, pharmacy.
SUBSTANCE: antitumor agent has
cis-diamminedichlorodihydroxyplatinum (IV)
at amount 10-25%, sodium hydrocarbonate at
amount 25-55% and sodium alginate at amount
40-60%. This agent shows activity at oral

administration, absence of nephrotoxicity,
inhibits metastasis proliferation, broadened
therapeutic effect. Agent can be used for
treatment leukemia, adenocarcinoma, uterus
cervix cancer, melanoma, Lewis carcinoma,
hepatoma and others. EFFECT: enhanced
effectiveness of agent. 2 tbl

RU 2 086 261 C1

RU 2 086 261 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к средству, обладающему широким спектром противоопухолевого действия.

Известно противоопухолевое средство цисплатин, являющееся производным цис-диамминдихлорплатины /III/ /II/. Его применяют в медицинской практике при лечении злокачественных опухолей яичника и яичников, раке шейки матки, мочевого пузыря, при плоскоклетчатом раке области головы и шеи, при остеосаркоме. Однако этот препарат применяется только внутривенно. Кроме того, цисплатин нефротоксичен, не концентрируется в тканях опухоли, недостаточно тормозит рост метастазов.

Задачей настоящего изобретения явилось устранение вышеуказанных недостатков.

Задача решена путем создания применяющегося перорально противоопухолевого препарата на основе цис-дигидроксодиамминдихлорплатины /IV/, /так называемого оксоплатина, альгината натрия и бикарбоната натрия, взятых в следующих соотношениях:

цис-диамминдихлордигидроксоплатина /IV/-10-25% бикарбонат натрия-25-55% альгинат натрия 40-60%

Бикарбонат натрия играет следующую роль.

1. Является разрыхлителем таблетки. При попадании в желудок в кислотную среду желудочного сока выделяется углекислый газ.

2. Нейтрализация кислотной среды желудочного сока при растворении таблетки предотвращает замещение гидроксильных групп оксоплатина на хлоролиганды с образованием тетрахлорида.

3. Образование хлорида натрия при взаимодействии с соляной кислотой бикарбоната натрия способствует стабилизации ионов хлора в цис-диамминдихлордигидроксокомплексе платины /IV/.

Выбор альгината натрия в качестве наполнителя связан с его высокими связующими свойствами, а также с тем, что при его взаимодействии с соляной кислотой образуется альгиновая кислота, хорошо совместимая с живыми тканями.

Оксоплатин, комплексное соединение четырехвалентной платины с высокой противоопухолевой активностью представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимость которого в воде составляет 0,3%. По сравнению с цисплатином является существенно менее токсичным препаратом. В частности, при внутривенном введении в организм не проявляет нефротоксичности и в диапазоне доз от оптимальной терапевтической до максимально переносимой составляет от 10-40 мг/кг до 100-120 мг/кг соответственно, тогда как у цисплатина этот диапазон существенно уже и равен от 2-4 мг/кг до 10 мг/кг.

Как видно из табл. 1 оксоплатин тормозит развитие метастазов, тогда как цисплатин в ряде случаев стимулирует их рост.

Противоопухолевое средство представляет собой таблетку, действующим началом которой является оксоплатин $[\text{NH}_3\text{Cl}]_2/\text{OH}]_2\text{Pt}$, в качестве разрыхлителя используется бикарбонат натрия, а в качестве связующего компонента альдегид натрия. Таблетку получают путем смешения всех

ингредиентов. Состав таблетки меняется в следующих пределах: оксоплатин 10-25% бикарбонат натрия 25-55% альгинат натрия 40-60%. Общий вес таблетки составляет 0,35-0,60 г. Содержание оксоплатина определялось исходя из необходимой для лечения дозы препарата, содержание бикарбоната натрия лимитировалось с одной стороны, скоростью и полнотой растворения таблетки в разбавленной соляной кислоте, и с другой стремлением не превысить общий размер таблетки. Низшая граница содержания в таблетке альгината натрия определяется ее прочностью, а верхняя необходимостью не превысить ее массу.

Смесь указанного состава тщательно измельчали и перемешивали в шаровой мельнице до получения порошка однородного состава. Об однородности продукта судили на основании анализа на содержание платины в двух параллельных пробах, отобранных из пяти точек, выбранных по методу конверта. Подготовленную таким образом смесь таблетировали обычным способом.

Пример. 100 г оксоплатина, 200 г бикарбоната натрия и 300 г альгината натрия диспергировали и перемешивали до однородного состояния в шаровой мельнице. Об однородности полученного порошка судили по результатам анализа на содержание платины в двух параллельных пробах, отобранных из пяти точек выбранных по методу конверта. Подготовленную таким образом смесь таблетировали обычным методом. Из 600 г смеси в результате таблетирования получали 95-100 таблеток, каждая из которых весит 0,600 г. Содержание платины в таблетке $9,5 \pm 0,3\%$

Противоопухолевая активность проверялась на линейных мышцах с различными перевиваемыми опухолями. Таблетку растирали в порошок и с пищей перорально вводили в организм мыши. Терапевтический эффект оценивали по проценту торможения роста /ТРО/ солидной опухоли и увеличению продолжительности жизни /УПЖ/ у животных с асцитными заболеваниями. Полученные результаты сведены в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что заявленное противоопухолевое средство обладает существенными преимуществами перед цисплатином.

1. Оно активно при пероральном введении в организм.

2. Отличается отсутствием нефротоксичности.

3. Обладает более выраженным, чем у цисплатина, торможением роста метастазов, что обусловлено тем, что оно концентрируется в тканях опухолей.

4. Обладает более широким, чем цисплатин, спектром терапевтического действия.

5. Характеризуется большей, чем у цисплатина, широтой терапевтического эффекта.

Формула изобретения:

Противоопухолевое средство на основе цис-диамминокомплекса платины, отличающееся тем, что оно в качестве соединения платины содержит цис-диамминдихлордигидроксоплатину IV, бикарбонат натрия и альгинат натрия при следующем соотношении компонентов, мас.

Цис-диаминдихлородигидроксоплатина IV
10 25

Бикарбонат натрия 25 55
Альгинат натрия 40 601

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2086261 C1

RU 2086261 C1

Таблица 1

Действие цисплатина и оксоплатина на метастазы.

Препарат	Штамм опухоли	День введения препарата после имплантации опухоли : режим введения	Торможение роста первичной опухоли, %	Торможение роста метастазов, %
цисплатин	саркома 37	5 8/24 × 1	89	-65 стимулирование
оксоплатин	"	5 60/24 × 1	96	50 торможение
цисплатин	"	18 8/24 × 1	74	-89 стимулирование
оксоплатин	"	18 60/24 × 1	73	75 торможение
цисплатин	L L C	10 2/24 × 5	первичная	20
оксоплатин	L L C	10 15/24 × 5	опухоль удалена	68
цисплатин	меланома В-16	10 1,5/24 × 5	первичная	-14 стимулирование
оксоплатин	меланома В-16	10 15/24 × 5	опухоль удалена	75 торможение

Таблица 2

Противоопухолевая активность противоопухолевого средства на основе оксоплатина /NH₃Cl/₂/OH/₂Pt

Состав таблетки, г.	Ингредиенты таблетки, ш.	Штамм опухоли	Режим введения препарата, мг/кг/24×число курсов	ТРО, %	УПЖ, %
0,100 0,200 0,300	/NH ₃ Cl/ ₂ /OH/ ₂ Pt NaHCO ₃ альгинат натрия	лейкемия 1210 АК-755 РПМ меланома В-16 саркома 37	20/24 × 5 40 × 1 12/24 × 5 40 × 1 40 × 1	- 98 94 92 90	110 - - - -
0,100 0,100 0,200	/NH ₃ Cl/ ₂ /OH/ ₂ Pt NaHCO ₃ альгинат натрия	лейкемия 1210 АК-755 РПМ меланома В-16 Р-388	25/24 × 5 45 × 1 12/24 × 5 40 × 1 40 × 1	- 96 99 93 -	105 - - - 234
0,100 0,150 0,350	/NH ₃ Cl/ ₂ /OH/ ₂ Pt NaHCO ₃ альгинат натрия	лейкемия 1210 АК-755 РПМ саркома 180 LL C	24/24 × 5 30 × 1 13/24 × 5 20/24 × 5 20/24 × 5	- 97 96 95 98	98 - - - -

Продолжение таблицы 2

Состав таблетки, г.	Ингредиенты таблетки, ш.	Штамм опухоли	Режим введе- ния препарата, мг/кг/24×число курсов	ТРО, %	УПЖ, %
0,100 0,250 0,250	/NH ₃ Cl/2/OH/2Pt NaHCO ₃ альгинат нат- рия	лейкемия 1210 АК-755 саркома 180 РПМ La	30/24 × 5 45 × 1 15/24 × 5 10/24 × 5 40 × 1	- 96 93 92 -	99 - - - 281
0,050 0,100 0,200	/NH ₃ Cl/2/OH/2Pt NaHCO ₃ альгинат нат- рия	лейкемия 1210 АК-755 РПМ саркома 180 гепатома 22 L C L	20/24 × 5 35 × 1 13/24 × 5 20/24 × 5 20/24 × 5 20/24 × 5	- 97 96 96 - 98	98 - - - 170 -

RU 2086261 C1

RU 2086261 C1